

## Factores asociados a mortalidad a 30 días, en una muestra de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica

Factors associated to mortality alter 30 days, in a group of patients with cerebro-vascular ischemic disease (stroke)

JUAN GUILLERMO ZARRUK, FEDERICO ARTURO SILVA, PAUL CAMACHO LÓPEZ, WILLIAM ARENAS BORDA, JORGE RESTREPO, OSCAR BERNAL, CARLOS QUINTERO DÍAZ, REYNALDO BADILLO, PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO, ALFONSO CÓRDOBA • FLORIDABLANCA, BUCARAMANGA, BOGOTÁ, MEDELLÍN

### Resumen

**Introducción:** la enfermedad cerebrovascular (ECV) se caracteriza por su alta tasa de mortalidad y recurrencia.

El reconocimiento de factores asociados a mortalidad durante el primer mes posictus, debe permitir mejorar el enfoque terapéutico y pronóstico.

**Objetivo:** determinar los factores asociados a la mortalidad temprana (primeros 30 días posictus) en una muestra de población colombiana.

**Material y métodos:** estudio de cohorte prospectiva mediante seguimiento pasivo (telefónico). En pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e imagenológico de ECV isquémica aguda. Se midieron marcadores bioquímicos e inflamatorios, se aplicaron las escalas de Glasgow y de infarto cerebral del National Institute of Health (NIHSS) para evaluar estado de conciencia y severidad del cuadro clínico.

**Resultados:** se incluyeron 311 pacientes con ECV isquémica, completando el seguimiento a 205 (65.6%). La probabilidad de sobrevida fue 85.8% (IC95%: 80.2%-89.9%), siendo mejor para los hombres (91%; IC95%:84.0%-95.4%) frente a las mujeres (81%; IC95%: 72.1%-87.5%). Los principales factores asociados a mortalidad temprana fueron mayor severidad del cuadro clínico evaluada por NIHSS (RR=1.12 IC 95%: 1.08-1.17), y altos niveles plasmáticos de PCR (RR=1.09 IC 95%: 1.04-1.14) e IL-6 (RR=1.01 IC 95%: 1.00-1.02).

**Conclusión:** un puntaje en la escala de NIHSS >14 es un factor de riesgo independiente para mortalidad temprana en pacientes con ECV isquémica. La edad, el género y el grado de inflamación pueden estar asociados con este desenlace. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 2-8*)

**Palabras clave:** Colombia, enfermedad cerebrovascular, estudio de cohorte, inflamación, mortalidad temprana, pronóstico.

### Abstract

**Introduction:** the cerebro-vascular ischemic disease (stroke) is characterized by its high mortality and recurrence rate.

Recognizing the factors associated to mortality during the first month post-ictus should improve the prognosis and therapeutic approach.

**Objective:** Determining the factors associated to early mortality (first 30 days post-ictus) in a Colombian population group.

**Material and methods:** prospective cohort study by means of a passive follow up (telephone), including patients older than 18 years with clinical and imaging diagnosis of acute cerebro-vascular

Dr. Juan Guillermo Zarruk: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia). Floridablanca; Dr. Federico Arturo Silva: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia), Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga; Dr. Paul A. Camacho López: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia); William Arenas Borda: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia); Dr. Jorge Restrepo: Hospital Santa Clara. Bogotá; Dr. Oscar Bernal: Hospital Militar (Universidad Militar Nueva Granada). Bogotá; Carlos Quintero Díaz: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia); Reynaldo Badillo: Universidad Industrial de Santander, Unidad Hospitalaria Clínica los Comuneros. Bucaramanga; Patricio López-Jaramillo: Grupo de Ciencias Neurovasculares (Fundación Cardiovascular de Colombia); Alfonso Córdoba: Universidad de Antioquia, Departamento de Fisiología y Bioquímica. Medellín. Correspondencia: Federico A. Silva Sieger, MD. Calle 155ª No. 23-58, 3 piso. Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular. Floridablanca, Colombia. Teléfono: 57-7-6399292. Ext. 308-345. Fax: 57-7-6392744. E mail: fsilva@fcv.org Recibido: 07/III/07 Aceptado: 21/III/07

ischemic disease (stroke). We measured biochemical and inflammatory markers. Glasgow and NIHSS scales were used to assess the consciousness status and the severity of the clinical picture.

**Results:** 311 patients with stroke were included, completing follow up in 205 (65.6%) of them. The survival probabilities were 85.8% (IC95%: 80.2%-89.9%), better for men, (91%; IC95%:84.0%-95.4%) compared to women (81%; IC95% 72.1%-87.5%). The main factors associated to early mortality were more the severity of the clinical picture, assessed by NIHSS (RR=1.12 ic 95%: 1.08-1.17), and high plasma levels of PCR (RR=1.09 IC 95%: 1.04-1.14) e IL-6 (RR=1.01 IC 95%: 1.00-1.02).

**Conclusion:** higher score in the NIHSS scale >14, is an independent risk factor for early mortality in patients with stroke. The age, gender and degree of inflammation may be associated with this outcome. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 2-8*)

**Key words:** Colombia, cerebro-vascular ischemic disease (stroke), cohort study, inflammation, early mortality, prognosis.

## Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se caracteriza por su alta tasa de mortalidad y recurrencia (1-3). Múltiples estudios han encontrado aspectos clínicos y factores de riesgo asociados con el desenlace de la enfermedad a largo plazo (4-7). El reconocimiento de predictores de mortalidad temprana, definida como en los primeros 30 días posteriores a la ECV, es importante para establecer pautas de pronóstico y mejorar el abordaje terapéutico en estos pacientes.

Dentro de los factores asociados a un tórpido desenlace en la ECV se encuentran la edad (8, 9), el déficit neurológico al ingreso (10-12), el estado de conciencia (13-15), y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, entre otros (16). Adicionalmente, otros estudios han encontrado que cifras elevadas de tensión arterial al ingreso a urgencias se correlacionan con una alta mortalidad a corto y mediano plazo (17). Aslanyan y cols (18) encontraron que una presión de pulso (diferencia entre presión sistólica y presión diastólica) elevada, está asociada con un pobre desenlace a los tres meses posteriores a un ECV. De otro lado, la hiperglicemia en el momento del ictus, se encuentra asociada con la expansión del infarto y un mayor compromiso funcional (19-21), y su adecuado control reduce el riesgo de mortalidad temprana hasta 4.6 veces, al compararse con pacientes con hiperglicemia persistente (22).

Múltiples estudios han evaluado los hallazgos tempranos en la tomografía computarizada (TC), en los cuales el signo de hiperdensidad de la arteria cerebral media (23, 24) y el tamaño de la lesión (25, 26), están asociados con un peor desenlace. Weir y cols en un estudio con 108 pacientes encontraron que el volumen de la lesión medida por SPECT, predice el grado de discapacidad a un año con un valor predictivo positivo de 72% (27). Adicionalmente, un flujo sanguíneo anormal evaluado por doppler transcraneal en el sitio de la lesión, también predice un tórpido desenlace a corto y mediano plazos (28, 29).

Los estudios de ECV en Latinoamérica se han enfocado en los factores de riesgo relacionados con la enfermedad y en establecer la incidencia y prevalencia de la enfermedad (30-35). Aunque se han determinado los factores que pueden intervenir en la mortalidad y recurrencia de la ECV, un único estudio evalúa las tendencias de mortalidad por ECV

en Latinoamérica (36) y hasta el momento ningún estudio ha evaluado los factores asociados y predictores de mortalidad temprana en población latinoamericana. El objetivo de este estudio fue determinar los factores asociados a la mortalidad temprana (primeros 30 días después de un ECV) en una muestra de población colombiana.

## Material y métodos

Se diseñó un estudio de cohorte prospectivo. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico clínico de ECV isquémica aguda confirmado por tomografía axial computarizada (TAC). Los pacientes fueron reclutados entre marzo de 2003 y mayo de 2006 en 11 centros hospitalarios del país, involucrando entidades privadas y empresas sociales del estado (ESE). El estudio fue aprobado por los diferentes comités de ética de cada uno de los centros participantes y se realizó consentimiento informado escrito.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de isquemia cerebral transitoria, enfermedad renal crónica o en diálisis, enfermedad hematológica, cáncer, estado actual o sospecha de embarazo, cirugía en el mes previo y enfermedad psiquiátrica.

Una vez incluido el paciente, cada uno fue evaluado por un médico neurólogo, quien realizó una historia clínica y examen médico completo. Se aplicó la escala de infarto cerebral del National Institute of Health (NIHSS) y de Glasgow para evaluar severidad del cuadro clínico y estado de conciencia al ingreso, respectivamente. Se tomaron muestras sanguíneas venosas en condiciones de ayuno para determinar marcadores inflamatorios y perfil lipídico. Los datos de cuadro hemático, VSG, tiempos de coagulación, función renal, glicemia y electrocardiograma fueron tomados de la historia clínica de ingreso a urgencias. Se realizó seguimiento pasivo (telefónico) con una encuesta estructurada con el objetivo de evaluar el estado vital y las condiciones relacionadas al deceso de los pacientes.

## Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo univariado de las variables cuantitativas, se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de frecuencias; para las variables cualitativas se calcularon las proporciones

con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Para comprobar la normalidad de la distribución se utilizó la prueba de Shapiro–Wilk. Para el análisis bivariado se estableció la relación de las variables independientes con el evento mediante la prueba de chi cuadrado, la prueba t de student o de Mann-Whitney dada la distribución de la variable. Se realizó una estimación de la supervivencia mediante un método de producto límite de Kaplan-Meier y se comprobó la relación con las variables asociadas al evento con la prueba de log rank. Adicionalmente, aquellas variables asociadas con el evento en el análisis bivariado y las consideraciones clínicamente relevantes fueron introducidas en un modelo de regresión Cox multivariado. El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA versión 8.0 y estableció una significancia estadística para valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 311 pacientes con ECV isquémica, de los cuales se logró hacer el seguimiento a 205 pacientes (65.6%). Del total de pacientes seguidos, 29 (14.1%; IC 95%: 9.6%-19.7%) fallecieron en los primeros 30 días posteriores al ictus. En la Tabla 1 se muestran los factores asociados a una mortalidad temprana entre los grupos (fallecidos y vivos). En esta tabla se evidencia que los pacientes fallecidos en los primeros 30 días después del ictus eran de mayor edad e ingresaron con mayor compromiso del estado de conciencia (Glasgow) y déficit neurológico (escala de NIHSS). Por otro lado, aunque el tiempo de consulta y las cifras de presión arterial no mostraron una significancia estadística, se observó que estos valores eran mayores en los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días.

Al analizar los parámetros bioquímicos de los pacientes, no se observaron diferencias significativas en los niveles de glicemia, perfil lipídico ni función renal entre los grupos. Sin embargo, los niveles de glicemia al ingreso a urgencias de los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días eran mayores. En cuanto a los marcadores inflamatorios, se observó que los pacientes que presentaron una mortalidad temprana tenían niveles significativamente mayores de proteína C-reactiva (PCR) e interleuquina 6 (IL-6) (Tabla 2).

En el análisis bivariado se encontró que los principales factores asociados con aumento en el riesgo de mortalidad temprana para ECV, fueron tener mayor edad (RR=1.35 IC 95%: 1.17-1.55), mayor severidad del ECV evaluado por la escala NIHSS (RR=1.12 IC95%: 1.08-1.17) y niveles elevados de PCR (RR=1.09 IC 95%: 1.04-1.14) e IL-6 (RR=1.01 IC95%: 1.00-1.02). Por otro lado, los pacientes con menor compromiso del estado de conciencia al ingreso a urgencias establecido por un puntaje  $>13$  en la escala de Glasgow, tienen menor riesgo de muerte en los primeros 30 días después del evento isquémico (RR= 0.83 IC95%: 0.79-0.88).

Finalmente, al realizar el análisis de supervivencia, la curva de Kaplan-Meier, muestra una probabilidad del 85.8% (IC95%: 80.2%-89.9%) de sobrevivir a un ECV isquémico en el primer mes (Figura 1). Al estratificar por género, se observó que los hombres tienen mayor probabilidad de sobrevivir (91%; IC95%:84.0%-95.4%) en los primeros 30 días posictus en comparación con las mujeres (81%; IC95% 72.1%-87.5%) (Figura 2).

En el análisis de la escala categórica de NIHSS, se observó que el grupo de pacientes con NIHSS  $>14$  (ECV severa),

**Tabla 1.** Datos demográficos, factores de riesgo y características clínicas en pacientes sobrevivientes y fallecidos 30 días posteriores al ictus.

	Vivos		Fallecidos		p
	n	Media $\pm$ DS	n	Media $\pm$ DS	
Edad (años)	176	69.2 $\pm$ 12.5	29	75.4 $\pm$ 9.8	0.0055*
Tiempo de ingreso (horas)	158	17.3 $\pm$ 24.5	27	23.7 $\pm$ 35.7	0.6282
PAS (mmHg)	176	149.3 $\pm$ 28.5	29	155.8 $\pm$ 36.1	0.3731
PAD (mmHg)	176	85.9 $\pm$ 16.0	29	87.4 $\pm$ 18.3	0.6197
IMC	166	24.8 $\pm$ 3.6	25	25.3 $\pm$ 5.5	0.869
Temperatura (C0)	144	36.5 $\pm$ 1.5	22	36.7 $\pm$ 0.6	0.6077
Escala Glasgow	175	13.2 $\pm$ 2.6	28	10.2 $\pm$ 2.8	0.0000*
Escala NIHSS al ingreso	176	10.2 $\pm$ 6.3	28	17.7 $\pm$ 8.4	0.0000*
Género					
Hombres n (%)	94 (90.3)		10 (9.6)		0.059
Mujeres n (%)	82 (81.1)		19 (18.8)		
Diabetes Mellitus n (%)	35 (20)		3 (10.3)		0.21
Hipertensión n (%)	114 (64.7)		18 (62)		0.77
Cardiopatía isquémica n (%)	14 (7.9)		2 (6.9)		0.84

DS Desviación Estándar; PAS Presión Arterial Sistólica; PAD Presión Arterial Diastólica; IMC Índice de Masa Corporal; \* Prueba de Mann-Whitney.

**Tabla 2.** Resultados bioquímicos y de marcadores inflamatorios en pacientes sobrevivientes y fallecidos 30 días posteriores al ictus.

	Vivos		Fallecidos		p
	n	Media ± DS	n	Media ± DS	
Creatinina	150	1.1±1.2	26	1.2±0.8	0.0724
BUN	133	17.9±8.5	25	22.0±12.3	0.1226
INR	113	1.2±1.0	17	1.2±0.5	0.5944
Glicemia	142	128.0±70.5	26	157.0±120.6	0.0593
Colesterol Total (mg/dl)	142	209.9±54.4	24	218.5±47.3	0.158
LDL (mg/dl)	130	137.8±46.7	24	139.4±40.0	0.765
HDL (mg/dl)	142	40.5±12.6	24	45.2±16.8	0.336
Triglicéridos (mg/dl)	141	160.2±68.1	24	159.3±58.1	0.8334
Leucocitos	161	9.4±3.0	27	10.6±4.1	0.2024
VSG mm/Hora	65	28.7±18.4	8	38±22.9	0.203
PCR mg/dl	91	4.2±5.4	19	9.8±7.3	0.0002*
IL-6 pg/dl	91	19.4±22.4	19	45.5±36.0	0.0000*
TNF- $\alpha$ pg/dl	91	13.5±25.0	19	12.3±6.4	0.096

DS Desviación Estándar; BUN Nitrógeno Ureico; INR Razón Internacional Normalizada; LDL Lipoproteína de Baja Densidad; HDL Lipoproteína de Alta Densidad; VSG Velocidad de Sedimentación Globular; PCR Proteína C-reactiva; IL-6 Interleuquina 6; TNF- $\alpha$  Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ . \* Prueba de Mann-Whitney.

**Tabla 3.** Modelo de regresión de Cox con variables clínicas para mortalidad temprana en pacientes con ECV severo.

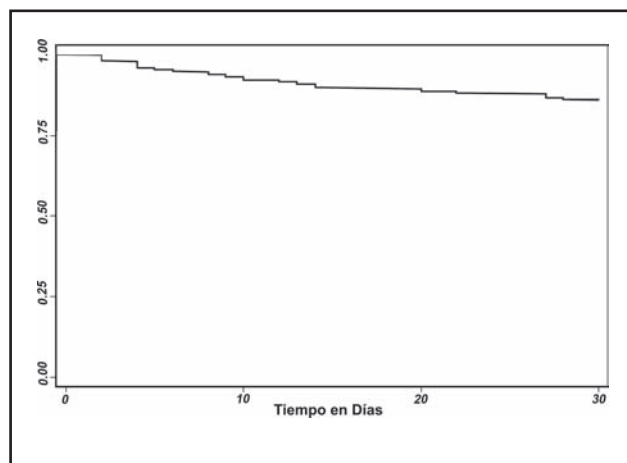
	Hazard ratio (HR)	Error estándar	IC 95%
NIHSS (>14)	2.92	1.43	1.10 - 7.71
Puntaje de Glasgow	0.83	0.05	0.73 - 0.93
Consumo de antiagregantes	2.51	0.98	1.16 - 5.43

IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

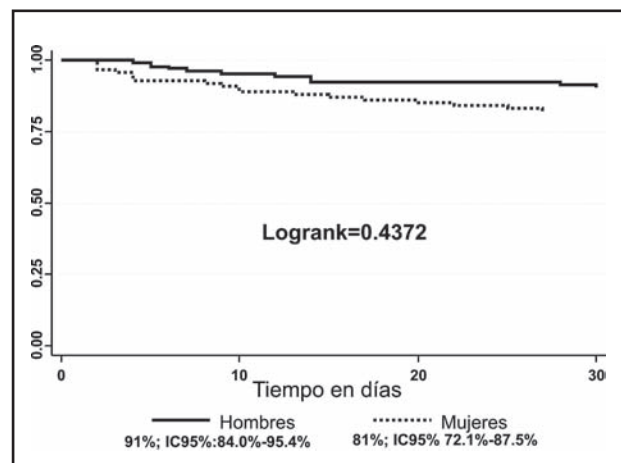
**Tabla 4.** Modelo de regresión de Cox con marcadores inflamatorios para mortalidad temprana en pacientes con ECV severo.

	Hazard ratio (HR)	Error estándar	IC 95%
NIHSS (>14)	2.89	1.52	1.03 - 8.10
IL-6	1.01	0	0.99 - 1.02
PCR	1.04	0.04	0.97 - 1.12

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; IL-6: Interleukina 6; PCR: Proteína C Reactiva. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%.



**Figura 1.** Curva de análisis de sobrevivida



**Figura 2.** Curva de análisis de sobrevivida por género.

presentó mayor riesgo de mortalidad temprana (RR= 5.05 IC95%: 2.25-11.32). En el análisis multivariado mediante la regresión de Cox en pacientes con ECV severa, al ajustar el modelo con las variables asociadas con el evento (Tablas 1 y 2), se encontró que el puntaje en la escala de Glasgow y el uso de antiagregantes, modificaban el riesgo de mortalidad temprana en pacientes con ECV severo (HR=2.92 IC 95%:1.10-7.71) (Tabla 3). En un segundo modelo, independiente de los niveles de IL-6 y PCR, la razón de riesgo para mortalidad temprana en pacientes con NIHSS mayor de 14 fue 2.89 (IC95% 1.03-8.1) (Tabla 4).

### Discusión

Este es el primer estudio que evalúa la mortalidad temprana en población colombiana. En nuestra población la mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular en los primeros 30 días fue 14,1%. Estudios previos han reportado cifras de mortalidad temprana entre 10,2 y el 17% (37, 38). Nuestros resultados muestran que la mortalidad en ECV temprana tiende a ser mayor en las mujeres. Se ha encontrado que las mujeres presentan mayor compromiso funcional por ECV (39, 40), y en un estudio reciente, Ayala y cols (41) encontraron que las mujeres mayores de 65 años con ECV isquémica tienen mayor riesgo de muerte en el primer año posictus, con una razón mujer:hombre de 1.22. Esta diferencia observada en el pronóstico de la ECV entre hombres y mujeres ha sido objeto de múltiples discusiones; sin embargo, hasta el momento no hay una clara explicación sobre estos hallazgos. Se conoce que la incidencia de la ECV es menor en mujeres que se encuentran en el periodo premenopáusico, lo cual ha sido atribuido a la actividad antiaterogénica, antioxidante y neuroprotectora de los estrógenos (42, 43). Estos resultados podrán estar ligados directamente con los cambios hormonales en la etapa posmenopausica, relacionados con la disminución de los niveles de estrógenos (43, 44).

La escala de NIHSS fue diseñada para evaluar el grado de compromiso neurológico, y ha mostrado una buena sensibilidad y validez para predecir el desenlace a largo plazo posterior a un ECV (10, 45). Nuestros resultados muestran que un puntaje elevado en el NIHSS al ingreso a urgencias es un indicador de riesgo de muerte en los primeros 30 días independiente de la inflamación, el uso de antiagregantes y el estado de conciencia evaluado por la escala de Glasgow al ingreso. Thijs y cols (26) describieron en 63 pacientes que tanto un mayor puntaje en la escala de NIHSS y el tamaño de la lesión se correlacionó con el grado de dependencia (índice de Barthel <85), 30 días posictus. En nuestra población se evidencia que pacientes con puntajes de NIHSS mayores de 14, tienen 12% más de riesgo de fallecer, similar a lo encontrado en otras poblaciones (11, 46); así se establece que un puntaje del NIHSS superior a 14 es un factor de riesgo independiente para mortalidad temprana en personas con ECV isquémica.

Por otro lado, la escala de coma de Glasgow, utilizada para evaluar el estado de conciencia de pacientes con lesión

cerebral, también se ha usado para evaluar el pronóstico de los pacientes con ECV (15). Los resultados de este estudio muestran que puntajes menores de 13 al ingreso en la escala de Glasgow, se comportan como factor de riesgo para mortalidad en los primeros 30 días posictus. Estos hallazgos sugieren la utilidad de esta escala como marcador pronóstico en estos pacientes.

Estudios previos han demostrado que estados inflamatorios crónicos son un factor de riesgo para presentar eventos cardiovasculares (47-49). Adicionalmente, se sabe que existe una reacción inflamatoria aguda en el momento del ictus (50) y la concentración de los marcadores inflamatorios en la etapa temprana del cuadro se relacionan de manera directa con el pronóstico de la enfermedad (51-53). En este estudio, se evidencia que los pacientes que fallecieron en el primer mes posictus tuvieron un mayor grado de inflamación sistémica medida por leucocitos y PCR y que la probabilidad de morir en los primeros 30 días fue 9% mayor en pacientes con niveles altos de PCR. El riesgo de muerte temprana asociado a niveles elevados de IL-6 fue menor (1%). Estudios previos muestran que la IL-6 se encuentra asociada al pronóstico de los pacientes con ECV (52); sin embargo, un estudio reciente no evidenció una correlación entre la IL-6 y el pronóstico clínico de los pacientes a tres meses, y se concluye que se comporta como un marcador neuroprotector y no de riesgo (54). En nuestra población, el resultado aunque limítrofe, tiene una tendencia a ser un marcador de riesgo para muerte temprana, hallazgo que deberá ser corroborado posteriormente.

En contraste con resultados de otros estudios las cifras de presión arterial y glicemia al ingreso, aunque fueron mayores en los pacientes que fallecieron en los primeros 30 días posictus, no mostraron ser marcadores de riesgo para mortalidad temprana. Un estudio reciente con 1455 pacientes tampoco demostró una asociación entre las cifras basales de presión arterial media y el pronóstico de los pacientes a corto plazo (55).

La principal limitación de este estudio fue la pérdida de pacientes en el seguimiento, lo que redujo notablemente el tamaño de la muestra (>10%). Sin embargo, la población reclutada nos permitió establecer diferencias y asociaciones importantes con un tamaño de muestra de ECV isquémica importante, y se cumplió con los objetivos propuestos. Otra de las limitaciones del estudio fue el no obtener resultados de marcadores bioquímicos e inflamatorios posteriores al ingreso por lo cual no se pudo establecer el comportamiento de estos marcadores en el tiempo y su asociación con el riesgo de muerte. Sin embargo, ya hay información de otros estudios que permiten prever el comportamiento de los marcadores inflamatorios en pacientes con ECV (50).

Como conclusión, este estudio muestra que los principales factores asociados a mortalidad temprana por ECV isquémica en la población colombiana son la edad, el déficit neurológico (evaluado por NIHSS), el estado de conciencia al ingreso a urgencias y el grado de inflamación, evaluado

por PCR, durante la fase aguda de la enfermedad. Tener un puntaje de 14 o superior en la escala de NIHSS al ingreso, se comporta como un factor de riesgo independiente para mortalidad a 30 días. Este es el primer estudio que reporta los factores asociados a mortalidad temprana por ECV isquémica en una muestra de población colombiana.

### Agradecimientos:

El Estudio FREC VI fue financiado por Colciencias, Código: 6566-0412913

Se Agradece a las instituciones que permitieron el reclutamiento de pacientes para el estudio FREC-VI.

Fundación Cardiovascular de Colombia - Floridablanca

Hospital Universitario de Santander - Bucaramanga

Clínica Comuneros - Bucaramanga

Clínica Chicamocha - Bucaramanga

Hospital San Vicente de Paúl - Medellín

Hospital Militar - Bogotá

Hospital Clínica San Rafael - Bogotá

Hospital Santa Clara - Bogotá

Hospital Erasmo Meoz - Cúcuta

Clínica Carlos Lleras - Bogotá

Clínica Valle de Lili - Cali

### Referencias

- Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997; **49** (5 Suppl 4): S39-S44.
- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke* 1995; **26** (3): 361-7.
- Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; **352** Suppl 3: SIII1-4.
- Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; **34**:705-12.
- Schiemanck SK, Post MW, Kwakkel G, Witkamp TD, Kappelle LJ, Prevo AJ. Ischemic lesion volume correlates with long-term functional outcome and quality of life of middle cerebral artery stroke survivors. *Restor Neurol Neurosci* 2005; **23**: 257-63.
- Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; **108**: 558-63.
- Yong M, Diener HC, Kaste M, Mau J. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; **36**: 2619-25.
- Benedetti MD, Benedetti M, Stenta G, Costa B, Fiaschi A. Short term prognosis of stroke in a clinical series of 94 patients. *Ital J Neurol Sci* 1993; **14**: 121-7.
- Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; **79**: 1255-7.
- Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; **53**: 126-31.
- DeGraba TJ, Hallenbeck JM, Pettigrew KD, Dutka AJ, Kelly BJ. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials. *Stroke* 1999; **30**: 1208-12.
- Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke: prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; **49**: 1335-42.
- Censori B, Camerlingo M, Casto L, Ferraro B, Gazzaniga GC, Cesana B, et al. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset. *Stroke* 1993; **24**: 532-5.
- Finocchi C, Gandolfo C, Gasparetto B, Del Sette M, Croce R, Loeb C. Value of early variables as predictors of short-term outcome in patients with acute focal cerebral ischemia. *Ital J Neurol Sci* 1996; **17**: 341-6.
- Tsao JW, Hemphill JC 3rd, Johnston SC, Smith WS, Bonovich DC. Initial Glasgow Coma Scale score predicts outcome following thrombolysis for posterior circulation stroke. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1126-9.
- Kammersgaard LP, Olsen TS. Cardiovascular risk factors and 5-year mortality in the Copenhagen Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; **21**: 187-93.
- Sartori M, Benetton V, Carraro AM, Calo LA, Macchini L, Giantin V, et al. Blood pressure in acute ischemic stroke and mortality: a study with noninvasive blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2006; **11**: 199-205.
- Aslanyan S, Weir CJ, Lees KR, GAIN International Steering Committee and Investigators. Elevated pulse pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with poor stroke outcome. *Stroke* 2004; **35**: e153-5.
- Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; **34**: 2208-14.
- Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Saiz A, Montalvo J, Alonso P, et al. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995; **26**: 573-6.
- Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; **59**: 67-71.
- Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, Kruus LK, Gaughan J. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006; **13**: 174-80.
- Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M, et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. *Neurology* 1996; **47**: 366-75.
- Zorzon M, Mase G, Pozzi-Mucelli F, Biasutti E, Antonutti L, Iona L, et al. Increased density in the middle cerebral artery by nonenhanced computed tomography. Prognostic value in acute cerebral infarction. *Eur Neurol* 1993; **33**: 256-9.
- Andre C, Pinheiro RS. The correlation of CT findings and in-hospital mortality after cerebral infarction. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; **53** (3-A): 395-402.
- Thijs VN, Lansberg MG, Beaulieu C, Marks MP, Moseley ME, Albers GW. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis. *Stroke* 2000; **31**: 2597-602.
- Weir CJ, Bolster AA, Tytler S, Murray GD, Corrigan RS, Adams FG, et al. Prognostic value of single-photon emission tomography in acute ischaemic stroke. *Eur J Nucl Med* 1997; **24**: 21-6.
- Marinoni M, Ginanneschi A, Macucci M, Inzitari D. The relevance of transcranial Doppler to ischemic stroke outcome. *Echocardiography* 1991; **8**: 541-5.
- Goertler M, Kross R, Baeumer M, Jost S, Grote R, Weber S, et al. Diagnostic impact and prognostic relevance of early contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in acute stroke. *Stroke* 1998; **29**: 955-62.
- Cabral NL, Longo AL, Moro CH, Amaral CH, Kiss HC. Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; **55** (3A): 357-63.
- Jaillard AS, Hommel M, Mazetti P. Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study. *Stroke* 1995; **26**: 562-8.
- Pradilla A G, Vesga A BE, Leon-Sarmiento FE; GENECO. National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO). *Rev Panam Salud Publica* 2003; **14**: 104-11.
- Pradilla G, Vesga BE, Leon-Sarmiento FE, Bautista LE, Nunez LC, Vesga E, Gamboa NR; Grupo GENECO. Neuroepidemiology in the eastern region of Colombia. *Rev Neurol* 2002; **34**: 1035-43.
- Silva FA, Silva SY, Zarruk JG, Rueda-Clausen CF, Camacho PA, Pradilla G, et al. Classical Risk Factors for Ischemic Stroke in a Colombian Population. *Neurology* 2006; **66**: A220.
- Uribe CS, Jimenez I, Mora MO, Arana A, Sanchez JL, Zuluaga L, et al. Epidemiology of cerebrovascular diseases in Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev Neurol* 1997; **25**:1008-12.
- Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart* 2006; **92**: 453-60.
- Szczudlik A, Slowik A, Turaj W, Zwolinska G, Wyrwicz-Petkow U, Kasprzyk K, et al. Early predictors of 30-day mortality in supratentorial ischemic stroke patients—first episode. *Med Sci Monit* 2000; **6**: 75-80.
- Wang Y, Lim LL, Levi C, Heller RF, Fischer J. A prognostic index for 30-day mortality after stroke. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 766-73.
- Chong JY, Lee HS, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Gender differences in self-report of recovery after stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006; **67**:1282-4.
- Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E. Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997; **11**: 171-9.

41. **Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, et al.** Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998.. *Stroke* 2002; **33**: 1197-201.
42. **Alonso dL, Egido JA.** Estrogens as neuroprotectants against ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; **21** Suppl 2: 48-53.
43. **Stein DG.** Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci* 2001; **24**: 386-91.
44. **Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT, et al.** Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation* 2001; **103**: 2133-7.
45. **Kasner SE.** Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 603-12.
46. **Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, et al.** Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition.. *Stroke* 2003; **34**:134-7.
47. **Altieri M, Rocco A, Lenzi GL.** Update on stroke. *Curr Opin Psychiatry* 2005; **18**: 331-4.
48. **Bornstein NM, Bova IY, Korczyn AD.** Infections as triggering factors for ischemic stroke. *Neurology* 1997; **49** (5 Suppl 4): S45-6.
49. **Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P.** Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2611-8.
50. **Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, Winter R, Buggle F, Kallenberg K, et al.** Inflammatory response after acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2005; **236**: 65-71.
51. **Di Napoli M, Papa F, Villa Pini Stroke Data Bank Investigators.** Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; **33**: 1763-71.
52. **Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, et al.** IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 360-5.
53. **Audebert HJ, Pellkofer TS, Wimmer ML, Haberl RL.** Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters. *Eur Neurol* 2004; **51**: 125-31.
54. **Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, Fois ML, Arru G, Pes GM, et al.** Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 505-13.
55. **Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR.** Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003; **34**: 2420-5.